



(19)

Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) EP 0 799 819 A1

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:

08.10.1997 Patentblatt 1997/41

(51) Int. Cl. 6: C07C 217/62, C07C 215/54,

C07C 219/28, C07C 211/26,

C07C 211/29, C07C 215/64,

C07D 333/58, A61K 31/135,

A61K 31/235, A61K 31/38

(21) Anmeldenummer: 97102923.6

(22) Anmeldetag: 22.02.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SEBenannte Erstreckungsstaaten:  
LT LV SI

(30) Priorität: 13.03.1996 DE 19609847

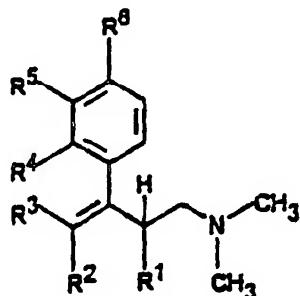
(71) Anmelder: Grünenthal GmbH  
D-52078 Aachen (DE)

(72) Erfinder:

- Buschmann, Helmut Heinrich, Dr.  
52066 Aachen (DE)
- Strassburger, Wolfgang Werner Alfred, Prof. Dr.  
52146 Würselen (DE)
- Friderichs, Elmar Josef Dr.  
52223 Stolberg (DE)
- Koegel, Babette-Yvonne, Dr.  
52379 Langerwehe-Hamisch (DE)

## (54) Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-amin-verbindungen mit analgetischer Wirkung

(57) Es werden Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-amin-verbindungen, der allgemeinen Formel 1 Verfahren zu deren Herstellung sowie die Verwendung dieser Verbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe beschrieben.



in der R<sup>1</sup>C<sub>1-5</sub>-Alkyl ist und R<sup>2</sup> H oder C<sub>1-5</sub>-Alkyl bedeutet oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CHR<sup>7</sup> oder -CH<sub>2</sub>-CHR<sup>7</sup>-CH<sub>2</sub>-darstellen,  
R<sup>3</sup> H oder C<sub>1-5</sub>-Alkyl bedeutet,  
R<sup>4</sup> H, OH, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-Benzyl, CF<sub>3</sub>, O-CF<sub>3</sub>, Cl, F oder OR<sup>8</sup> bedeutet,  
R<sup>5</sup> H, OH, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-Benzyl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, O-CF<sub>3</sub>, Cl, F oder OR<sup>8</sup> darstellt und  
R<sup>6</sup> H, OH, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-Benzyl, CF<sub>3</sub>, O-CF<sub>3</sub>, Cl, F oder OR<sup>8</sup> bedeutet, mit der Maßgabe, daß zwei der Reste R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup> H sind, oder R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen -CH=C(R<sup>9</sup>)-O- oder -CH=C(R<sup>9</sup>)-S- bedeuten, mit der Maßgabe, daß R<sup>5</sup> H ist, oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen -CH=CH-C(OR<sup>10</sup>)=CH-bedeuten, mit der Maßgabe, daß R<sup>4</sup> H ist.

EP 0 799 819 A1

### **Beschreibung**

Die Erfindung betrifft Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindungen, Verfahren zu deren Herstellung sowie die Verwendung dieser Verbindungen in Arzneimitteln.

Die Behandlung chronischer und nichtchronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung. Zur Zeit besteht ein weltweiter Bedarf an zusätzlicher, nicht ausschließlich opioider, aber gut wirksamer Schmerztherapie. Der dringende Handlungsbedarf für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik sowie der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

Opioide werden seit vielen Jahren als Analgetika zur Schmerzbehandlung eingesetzt, obwohl sie eine Reihe von Nebenwirkungen, beispielsweise Sucht und Abhängigkeit, Atemdepression, gastro-intestinale Hemmwirkung und Obstipation, hervorrufen. Sie können daher nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen wie z.B. speziellen Verordnungsvorschriften über einen längeren Zeitraum oder in höheren Dosierungen gegeben werden (Goodman, Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Pergamon Press, New York 1990).

Tramadolhydrochlorid - (1RS, 2RS)-2-Dimethylamino-methyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid - nimmt unter den zentralwirksamen Analgetika eine Sonderstellung ein, da dieser Wirkstoff eine starke Schmerzhemmung ohne die für Opioide bekannten Nebenwirkungen hervorruft (J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267, 331 (1993)). Tramadol ist ein Racemat und besteht aus gleichen Mengen an (+)- und (-)-Enantiomer. In vivo bildet der Wirkstoff den Metaboliten O-Desmethyl-tramadol, der gleichfalls als Enantiomerengemisch vorliegt. Untersuchungen haben ergeben, daß sowohl die Enantiomeren von Tramadol als auch die Enantiomeren der Tramadolmetabolite an der analgetischen Wirkung beteiligt sind (J. Pharmacol. Exptl. Ther. 260, 275 (1992)).

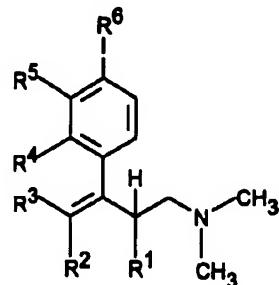
Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand in der Entwicklung von analgetisch wirksamen Substanzen, die sich zur Behandlung starker Schmerzen eignen, ohne die für Opioide typischen Nebenwirkungen hervorzurufen.

Darüber hinaus sollten die zu entwickelnden Substanzen nicht die während der Behandlung mit Tramadol in manchen Fällen auftretenden Nebenwirkungen, beispielsweise Übelkeit und Erbrechen, besitzen.

Es wurde gefunden, daß die an die zu entwickelnden Substanzen gestellten Anforderungen von bestimmten Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminen erfüllt werden. Diese Substanzen zeichnen sich durch eine ausgeprägte analgetische Wirkung aus, die im Ver-

gleich zu Tramadol deutlich verstrkkt ist.

Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindungen der Formel I



20 in der R<sup>1</sup>C<sub>1-5</sub>-Alkyl ist und R<sup>2</sup>H oder C<sub>1-5</sub>-Alkyl bedeutet oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHR<sup>7</sup> oder -CH<sub>2</sub>-CHR<sup>7</sup>-CH<sub>2</sub>- darstellen, R<sup>3</sup>H oder C<sub>1-5</sub>-Alkyl bedeutet, R<sup>4</sup>H, OH, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-Benzyl, CF<sub>3</sub>, O-CF<sub>3</sub>, Cl, F oder OR<sup>8</sup> bedeutet, R<sup>5</sup>H,

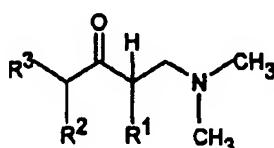
25 OH, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-Benzyl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, O-CF<sub>3</sub>, Cl, F oder OR<sup>8</sup> darstellt und R<sup>6</sup>H, OH, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-Benzyl, CF<sub>3</sub>, O-CF<sub>3</sub>, Cl, F oder OR<sup>8</sup> bedeutet, mit der Maßgabe, daß zwei der Reste R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup>H sind, oder R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen -CH=C(R<sup>9</sup>)-

30 O- oder -CH=C(R<sup>9</sup>)-S bedeuten mit der Maßgabe, daß R<sup>6</sup>H ist, oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen -CH-CH-C(OR<sup>10</sup>)=CH- bedeuten mit der Maßgabe, daß R<sup>4</sup>H ist, R<sup>7</sup>C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-Benzyl, CF<sub>3</sub>, Cl oder F bedeutet, R<sup>8</sup>CO-C<sub>1-5</sub>-Alkyl, PO(O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sup>11</sup>, CO(O-C<sub>1-5</sub>-Alkyl), CO-CHR<sup>12</sup>-NHR<sup>13</sup>, CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub> oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thiienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe bedeutet, R<sup>9</sup>H oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl bedeutet, R<sup>10</sup>H oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl bedeutet, R<sup>11</sup>OC(O)-C<sub>1-3</sub>-Alkyl in 40 ortho-Stellung oder CH<sub>2</sub>-N-(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub> in meta- oder para-Stellung, wobei R<sup>15</sup>C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder beide Reste R<sup>15</sup> zusammen mit N den 4-Morpholinostickstoff bilden, bedeutet, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-8</sub>- bedeuten, R<sup>14</sup>H, OH, C<sub>1-7</sub>-Alkyl, O-C<sub>1-7</sub>-Alkyl, Phenyl, O-Aryl, CF<sub>3</sub>, Cl oder F bedeutet, mit der Maßgabe, daß die beiden Reste R<sup>14</sup> gleich oder verschieden sind, in Form ihrer Basen und/oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren, als Enantiomere oder Racemate mit der Maßgabe, daß das Racemat der Verbindung der Formel I, in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- sind, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>6</sup>H bedeuten und R<sup>5</sup>OCH<sub>3</sub> ist, ausgenommen ist.

45 Bevorzugte Dimethyl-(3-aryl-3-but-3-enyl)-aminverbindungen entsprechen der Formel I mit R<sup>1</sup>C<sub>1-3</sub>-Alkyl und R<sup>2</sup>H oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>- oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CHR<sup>7</sup>, R<sup>3</sup>H oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl, R<sup>4</sup>H, OH, CF<sub>3</sub>, Cl, F oder OR<sup>8</sup>, R<sup>5</sup>H, OH, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-Benzyl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl, F oder OR<sup>8</sup> und

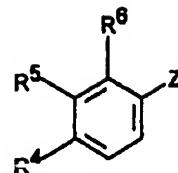
R<sup>6</sup> H, OH, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-Benzyl, CF<sub>3</sub>, Cl, F oder OR<sup>8</sup>, mit der Maßgabe, daß zwei der Reste R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup> H sind, oder R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen -CH=C(R<sup>9</sup>)-O- oder -CH=C(R<sup>9</sup>)-S-, mit der Maßgabe, daß R<sup>6</sup> H ist, oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen -CH=CH-C(OR<sup>10</sup>)=CH-, mit der Maßgabe, daß R<sup>4</sup> H ist, und R<sup>7</sup> C<sub>1-4</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub>, Cl oder F. Besonders eignen sich Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminoverbindungen der Formel I, in der R<sup>1</sup> CH<sub>3</sub> oder C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> und R<sup>2</sup> H, CH<sub>3</sub> oder CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> darstellen, oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>- oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CHR<sup>7</sup> bedeuten, R<sup>3</sup> H, CH<sub>3</sub> oder CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> bedeutet, R<sup>4</sup> H oder OH, R<sup>5</sup> H, OH, OCH<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> oder OR<sup>8</sup> und R<sup>6</sup> H, OH oder CF<sub>3</sub> bedeuten, mit der Maßgabe, daß zwei der Reste R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup> H sind, oder R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen -CH=C(OH<sub>2</sub>)-S- darstellen, mit der Maßgabe, daß R<sup>6</sup> H ist, oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen -CH=CH-C(OH)=CH- bedeuten, mit der Maßgabe, daß R<sup>4</sup> H ist, und R<sup>8</sup> CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sup>11</sup> mit R<sup>11</sup> OC(O)-C<sub>1-3</sub>-Alkyl in ortho-Stellung darstellt. Insbesondere bevorzugt werden Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminoverbindungen mit R<sup>1</sup> CH<sub>3</sub> und R<sup>2</sup> H oder CH<sub>3</sub> oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>- oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, R<sup>3</sup> H oder CH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> H, R<sup>5</sup> OH oder OR<sup>8</sup>, R<sup>6</sup> H und R<sup>8</sup> CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sup>11</sup> mit R<sup>11</sup> OC(O)CH<sub>3</sub> in ortho-Stellung.

Weiterer Erfindungsgegenstand ist ein Verfahren zur Herstellung von Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminoverbindungen der Formel I, in der R<sup>1</sup> C<sub>1-5</sub>-Alkyl ist und R<sup>2</sup> H oder C<sub>1-5</sub>-Alkyl bedeutet oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CHR<sup>7</sup> oder -CH<sub>2</sub>-CHR<sup>7</sup>-CH<sub>2</sub>- darstellen, R<sup>3</sup> H oder C<sub>1-5</sub>-Alkyl bedeutet, R<sup>4</sup> H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-Benzyl, CF<sub>3</sub>, O-CF<sub>3</sub>, Cl oder F bedeutet, R<sup>5</sup> H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-Benzyl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, O-CF<sub>3</sub>, Cl oder F darstellt und R<sup>6</sup> H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-Benzyl, CF<sub>3</sub>, O-CF<sub>3</sub>, Cl oder F bedeutet, mit der Maßgabe, daß zwei der Reste R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup> H sind, oder R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen -CH=C(R<sup>9</sup>)-O- oder -CH=C(R<sup>9</sup>)-S- bedeuten mit der Maßgabe, daß R<sup>6</sup> H ist, oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen -CH=CH-C(OR<sup>10</sup>)=CH- bedeuten, mit der Maßgabe, daß R<sup>4</sup> H ist, R<sup>7</sup> C<sub>1-8</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-Benzyl, CF<sub>3</sub>, Cl oder F bedeutet, R<sup>9</sup> H oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl und R<sup>10</sup> H oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl bedeuten, wobei die Verbindung der Formel I, in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- bedeuten, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>6</sup> H sind und R<sup>5</sup> OCH<sub>3</sub> ist, ausgenommen ist, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein  $\beta$ -Dimethylaminoketon der Formel II



mit einer metallorganischen Verbindung der Formel III

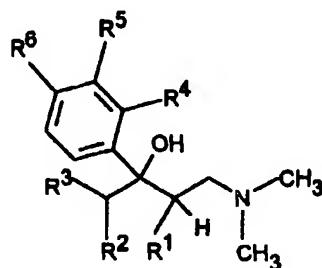
5



10

in der Z MgCl, MgBr, MgI oder Li bedeutet, zu einem teriären Alkohol der Formel IV

15



20

25

umgesetzt, welcher anschließend zu einer Verbindung der Formel I dehydratisiert wird.

30

Die Reaktion eines  $\beta$ -Dimethylaminoketons mit einer Grignard-Verbindung der Formel III, in der Z MgCl, MgBr oder MgI bedeutet, oder mit einer lithiumorganischen Verbindung der Formel III kann in einem aliphatischen Ether, beispielsweise Diethylether und/oder Tetrahydrofuran, bei Temperaturen zwischen -70° und +60° C durchgeführt werden. Die Umsetzung mit einer Grignard-Verbindung kann mit oder ohne Zusatz eines Mithilfreagens, vorzugsweise 1,2-Dibromethan, erfolgen. Lithiumorganische Verbindungen der Formel III lassen sich durch Umsetzung einer Verbindung der Formel III, in der Z Cl, Br oder I bedeutet, mit beispielsweise einer n-Butyllithium/Hexan-Lösung durch Halogen/Lithiumaustausch erhalten.

40

Die erhaltenen tertiären Alkohole der Formel IV lassen sich mit Säuren, insbesondere Ameisensäure oder Salzsäure, bei Temperaturen zwischen 0° und 100° C dehydratisieren.

45

Weiterer Erfindungsgegenstand ist ein Verfahren zur Herstellung einer Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminoverbindung der Formel I, in der R<sup>1</sup> C<sub>1-5</sub>-Alkyl ist und R<sup>2</sup> H oder C<sub>1-5</sub>-Alkyl bedeutet oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CHR<sup>7</sup> oder -CH<sub>2</sub>-CHR<sup>7</sup>-CH<sub>2</sub>- bedeuten, R<sup>3</sup> H oder C<sub>1-5</sub>-Alkyl bedeutet, einer der Reste R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup> OH bedeutet und die anderen beiden Reste H sind, R<sup>7</sup> C<sub>1-8</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-Benzyl, CF<sub>3</sub>, Cl oder F bedeutet, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel I, in der einer der Reste R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup> O-CH<sub>3</sub> bedeutet und die anderen beiden Reste H sind, mit

Diisobutylaluminiumhydrid umsetzt oder eine Verbindung der Formel I, in der einer der Reste R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup> O-Benzyl bedeutet und die anderen beiden Reste H sind, reduktiv debenzyliert.

Die Umsetzung einer Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindung mit Diisobutylaluminiumhydrid wird üblicherweise in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, beispielsweise Toluol, bei einer Temperatur zwischen 60° und 130° C durchgeführt (Synthesis 1975, 617; DE 24 09 990, DE 24 09 991; Chem. Abstr. 84, 59862 (1974)).

Die reduktive Debenzylierung einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, in der einer der Reste R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup> O-Benzyl bedeutet, lässt sich in Gegenwart von Platin oder Palladium auf einem Trägermaterial, beispielsweise Aktivkohle, in Gegenwart von Wasserstoff in einem Lösungsmittel, beispielsweise Essigsäure oder C<sub>1-4</sub>-Alkylalkohol, bei Drücken zwischen 1 und 100 bar und Temperaturen zwischen 20° und 100° C durchführen.

Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindungen der allgemeinen Formel I, in der einer oder mehrere der Aromatensubstituenten R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> OR<sup>8</sup> bedeuten und OR<sup>8</sup> eine Phosphat-, Carbonat-, Carbamat-, Carboxylat- oder Aryloxy- oder Heteroaryloxygruppe darstellt, lassen sich durch Umsetzung einer entsprechenden Dimethyl-[3-(hydroxy-phenyl)-but-3-enyl]-aminverbindung der Formel I, in der R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und/oder R<sup>6</sup> eine OH-Gruppe bedeuten, in Form eines Alkalizeses mit einem Dialkylchlorophosphat, mit einem Alkychloroformiat, mit einem Aryl- oder Heteroarylisocyanat, mit einem Carbonsäurechlorid oder einem Aryl- oder Heteroarylhalogenid erhalten. Diese Umsetzungen werden üblicherweise in einem Lösungsmittel, beispielsweise Toluol, Dichlormethan, Diethylether und/oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen -15° und +110° C durchgeführt (Drugs of the Future 16, 443 (1991); J. Med. Chem. 30, 2008 (1989) und 32, 2503 (1989); J. Org. Chem. 43, 4797 (1978); Tetrahedron Lett. 1977, 1571; J. Pharm. Sci. 57, 774 (1968)). Die Umsetzungen mit einem Aryl- oder Heteroarylhalogenid werden unter Zusatz von Kupferpulver und/oder einem Kupfer-I-halogenid als Katalysator durchgeführt.

Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindungen der Formel I, in der OR<sup>8</sup> eine α-Aminocarboxylatgruppe darstellt, sind durch Umsetzung einer entsprechenden Dimethyl-[3-(hydroxy-phenyl)-but-3-enyl]-aminverbindung der Formel I, in der R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und/oder R<sup>6</sup> eine OH-Gruppe bedeuten, mit einer entsprechenden 2-t-Butoxycarbonylamino-carbonsäure unter Verwendung von Triethylamin und Kupplungsreagenzien, wie Benzotriazol-1-yl-oxy-tripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat in einem Lösungsmittel, beispielsweise Dichlormethan, erhältlich.

Die Verbindungen der Formel I lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxal-

säure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure, in an sich bekannter Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton und/oder 2-Butanon durchgeführt. Zur Herstellung der Hydrochloride eignet sich darüber hinaus Trimethylchlorsilan in wässriger Lösung.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben eine ausgeprägte analgetische Wirkung und sind toxikologisch unbedenklich. Sie eignen sich daher als pharmazeutische Wirkstoffe. Dementsprechend ist Erfindungsgegenstand auch die Verwendung einer 10 Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindung der Formel I als Wirkstoff in Arzneimitteln, vorzugsweise als Wirkstoff in Schmerzmitteln.

15 Erfindungsgemäße Arzneimittel enthalten neben mindestens einer Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindung der Formel I Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzu-setzenden Mengen hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, 20 intramuskulär, intranasal, buccal oder örtlich, zum Bei-spiel auf Infektionen an der Haut, an den Schleimhäu-ten oder an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, 25 Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trocken Zubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Verbindungen in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hauptpenetration fördernden Mitteln, sind Beispiele für geeignete perkutane Zuberei-tungsformen. Aus oral oder percutan anwendbaren 30 Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen verzögert freigesetzt werden.

35 Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoff-menge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patien-ten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schwergrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 10 bis 500 mg pro kg wenigstens einer Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindung der Formel I appliziert.

#### Beispiele

#### Herstellung erfindungsgemäßer Verbindungen

50 Die Angabe Ether bedeutet Diethylether.  
Als stationäre Phase für die Säulenchromatogra-phy wurde Kieselgel 60 (0,040 - 0,063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt.  
55 Die dünnenschicht-chromatographischen Untersu-cherungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.  
Racemattrennungen wurden auf einer Chiracel OD Säule der Firma Daicel Chemical Industries, LTD durch-

geführt.

Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel für alle chromatographischen Untersuchungen sind in Volumen/Volumen angegeben.

#### Beispiel 1

(Z)-(RS)-[3-(3-Methoxy-phenyl)-2-methyl-pent-3-enyl]-dimethylamin, Hydrochlorid (1)

##### 1. Stufe

(2RS, 3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid (2)

27,0 g (1,11 mol) Magnesiumspäne wurden in 150 ml Tetrahydrofuran gerührt und 207,6 g (1,11 mol) 1-Brom-3-methoxy-benzol, gelöst in 400 ml Tetrahydrofuran, zugetropft. Es wurde eine Stunde unter Rückfluß erhitzt und anschließend auf eine Temperatur zwischen 5° C und 10° C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 128,30 g (0,89 mol) (RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-pentan-3-on, gelöst in 400 ml Tetrahydrofuran, zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde stehen gelassen und anschließend erneut auf eine Temperatur zwischen 5° C und 10° C abgekühlt. Nach Zugabe von 300 ml 20 gew.%iger Ammoniumchloridlösung wurde mit 400 ml Ether verdünnt. Nach Phasentrennung wurde zweimal mit Ether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in 3,2 l 2-Butanon aufgenommen und mit 120,60 g (1,11 mol) Trimethylchlorsilan und 20 ml Wasser versetzt. Es wurden 121,5 g Hydrochlorid (2) (38 % der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 198 - 199° C erhalten.

##### 2. Stufe:

(Z)-(RS)-[3-(3-Methoxy-phenyl)-2-methyl-pent-3-enyl]-dimethylamin, Hydrochlorid (1)

200 g (0,69 mol) Hydrochlorid (2) wurden in einem Liter konzentrierter Salzsäure gelöst und bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Salzsäure wurde im Vakuum destillativ entfernt. Der Rückstand wurde in 1 l Eiswasser gelöst und mit 10 molarer Natronlauge ein pH-Wert von 13 eingestellt. Nach Extraktion mit Ether, Trocknen der organischen Phase und destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurden 162 g Rohprodukt erhalten, das durch Umkristallisieren gereinigt wurde. Es wurden 79 g (42 % der Theorie) Hydrochlorid (1) mit einem Schmelzpunkt von 169 - 170° C erhalten.

#### Beispiel 2

(Z)-(RS)-3-[1-(2-Dimethylamino-1-methyl-ethyl)-propenyl]-phenol, Hydrochlorid (3)

Zu 1,6 l 20-gew.%iger Diisobutylaluminiumhydrid-

Lösung in Toluol wurden bei Raumtemperatur 182 g (Z)-(RS)-[3-(3-Methoxy-phenyl)-2-methyl-pent-3-enyl]-dimethylamin, gelöst in 360 ml Toluol, getropft. Anschließend wurde 11 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf 0° C wurden 450 ml Ethanol unter Kühlung zugetropft. Anschließend wurde 15 Minuten gerührt und mit 1 l Toluol verdünnt. Danach wurden 450 ml eines Ethanol/Wasser-Gemisches (1 : 1) unter Kühlung zugetropft. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das ausgefallene Aluminiumhydroxid abgesaugt und aus der organischen Phase Lösungsmittel destillativ entfernt. Es wurden 167 g (97,6 % der Theorie) Rohbase erhalten, die in 1,67 l Aceton gelöst und mit 65 ml konzentrierter Salzsäure versetzt wurde. Es kristallisierten 152 g (76 % der Theorie) Hydrochlorid (3) mit einem Schmelzpunkt von 161 - 162° C aus.

#### Beispiel 3

Enantiomere von (3):

(+)-(Z)-(S)-3-[1-(2-Dimethylamino-1-methyl-ethyl)-propenyl]-phenol, Hydrochlorid (+3)  
und  
(-)-(Z)-(R)-3-[1-(2-Dimethylamino-1-methyl-ethyl)-propenyl]-phenol, Hydrochlorid (-3)

Aus dem nach Beispiel 2 erhaltenen Hydrochlorid (3) wurde mit Dichlormethan/wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung die Base freigesetzt. Nach dem Trocknen der Lösung wurde Dichlormethan im Vakuum abdestilliert. Das Racemat wurde dann auf einer chiralen HPLC-Säule getrennt. Aus den erhaltenen Enantiomeren wurden durch Umsetzung mit konzentrierter Salzsäure in Aceton die Hydrochloride mit einem Schmelzpunkt von 166 - 167° C isoliert.

(+3): Ausbeute: 42 % der Theorie  
 $[\alpha]_D^{RT} = +3,6^\circ$  (c = 1,04; Methanol)  
(-3): Ausbeute: 44 % der Theorie  
 $[\alpha]_D^{RT} = -3,6^\circ$  (c = 1,04; Methanol)

#### Beispiel 4

(Z)-(RS)-2-Acetoxy-benzoësäure-3-[1-(2-dimethylamino-1-methyl-ethyl)-propenyl]-phenylester, Hydrochlorid (4)

Aus dem Hydrochlorid (3), hergestellt nach Beispiel 2, wurde mit Dichlormethan/wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung die Base freigesetzt und nach dem Trocknen der Lösung das Dichlormethan destillativ entfernt. 0,67 g (3,0 mmol) der erhaltenen Base wurden in 7 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur mit 0,6 g (3,24 mmol) 2-Acetyl-benzoyl-chlorid, gelöst in 3 ml trockenem Dichlormethan, versetzt. Nach 20-stündigem Röhren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit 20 ml Natriumhydrogencar-

bonatlösung versetzt und die wäßrige Phase zweimal mit 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurden 1,1 g Rohgemisch gewonnen, das auf eine Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Ether ergab 0,68 g Base, aus der mit Trimethylchlorsilan/Wasser in Ether 0,64 g (54 % der Theorie) Hydrochlorid (4) mit einem Schmelzpunkt von 86 - 88° C erhalten wurden.

#### Beispiel 5

(E)-(RS)-[3-(3-Methoxy-phenyl)-2-methyl-pent-3-enyl]-dimethylamin, Hydrochlorid (5)

75 g (0,26 mol) (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid (1) aus Beispiel 1 (Stufe 1) wurden in einem Liter konzentrierter Ameisensäure gelöst und zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die Ameisensäure im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der Rückstand in Eiswasser aufgenommen und mit Natronlauge/Ether versetzt. Nach Trocknung der organischen Phase und destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurden 60 g (98 % der Theorie) Rohbase erhalten ((Z)-Isomer (2) : (E)-Isomer (5) = 6 : 4). Die Rohbase wurde auf eine Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben. Die Elution mit Diisopropylether/Methanol = 7 : 1 ergab 20 g Base, aus der mit Trimethylchlorsilan/Wasser in 2-Butanon 18,4 g (26 % der Theorie) Hydrochlorid (5) mit einem Schmelzpunkt von 139 - 140°C erhalten wurden.

#### Beispiel 6

(E)-(RS)-3-[1-(2-Dimethylamino-1-methyl-ethyl)-propenyl]-phenol, Hydrochlorid (6)

Aus (5), hergestellt nach Beispiel 5, wurde mit Dichlormethan/Natronlauge die Base freigesetzt und nach dem Trocknen der Lösung Dichlormethan destillativ entfernt. Aus der erhaltenen Base wurde unter den in Beispiel 2 angegebenen Bedingungen das Hydrochlorid (6) in einer Ausbeute von 73 % der Theorie und einem Schmelzpunkt von 80° C erhalten.

#### Beispiel 7

Enantiomere von (6):

(+)-(E)-(R)-3-[1-(2-Dimethylamino-1-methyl-ethyl)-propenyl]-phenol, Hydrochlorid (+6)  
und  
(-)-(E)-(S)-3-[1-(2-Dimethylamino-1-methyl-ethyl)-propenyl]-phenol, Hydrochlorid (-6)

Aus nach Beispiel 6 erhaltenem Hydrochlorid (6) wurde mit Dichlormethan/wäßriger Natriumhydrogen-

carbonatlösung die Base freigesetzt. Nach dem Trocknen der Lösung wurde Dichlormethan im Vakuum abdestilliert. Das Racemat wurde dann auf einer chiralen HPLC-Säule getrennt. Aus den erhaltenen Enantiomeren wurden durch Umsetzung mit konzentrierter Salzsäure in Aceton die Hydrochloride mit einem Schmelzpunkt von 154 - 155° C isoliert.

(+6): Ausbeute: 42 % der Theorie  
 $[\alpha]_D^{RT} = +36,3^\circ$  ( $c = 0,96$ ; Methanol)

(-6): Ausbeute: 44 % der Theorie  
 $[\alpha]_D^{RT} = -33,7^\circ$  ( $c = 1,07$ ; Methanol)

#### Beispiel 8

(Z)-(RS)-4-[1-(2-Dimethylamino-1-methyl-ethyl)-propenyl]-phenol, Hydrochlorid (7)

1. Stufe:

(Z)-(RS)-[3-(4-Methoxy-phenyl)-2-methyl-pent-3-enyl]-dimethylamin (8)

Ausgehend von (RS)-1-Dimethylamino-2-methylpentan-3-on und 1-Brom-4-methoxy-benzol wurde unter den in Beispiel 1 (1. Stufe) angegebenen Bedingungen (2RS, 3RS)-1-Dimethylamino-3-(4-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid in einer Ausbeute von 44 % und einem Schmelzpunkt von 188 - 189° C erhalten, das unter den in Beispiel 1 (2. Stufe) angegebenen Bedingungen mit konzentrierter Salzsäure in (Z)-(RS)-[3-(4-Methoxy-phenyl)-2-methyl-pent-3-enyl]-dimethylamin (8) überführt wurde. Verbindung (8) wurde als hellgelbes Öl in einer Ausbeute von 46 % erhalten.

2. Stufe:

(Z)-(RS)-4-[1-(2-Dimethylamino-1-methyl-ethyl)-propenyl]-phenol, Hydrochlorid (7)

Aus der nach Stufe 1 erhaltenen Base wurde unter den in Beispiel 2 angegebenen Bedingungen das Hydrochlorid (7) in einer Ausbeute von 79 % der Theorie und einem Schmelzpunkt von 203° C erhalten.

#### Beispiel 9

(Z)-(RS)-Dimethyl-(2-methyl-3-m-tolyl-pent-3-enyl)amin, Hydrochlorid (9)

Ausgehend von (RS)-1-Dimethylamino-2-methylpentan-3-on und 3-Brom-toluol wurde unter den in Beispiel 1 (1. Stufe) angegebenen Bedingungen (2RS, 3RS)-1-Dimethylamin-2-methyl-3-(m-tolyl)-pentan-3-ol, Hydrochlorid in einer Ausbeute von 24 % und einem Schmelzpunkt von 154 - 155° C erhalten, das unter den in Beispiel 1 (2. Stufe) angegebenen Bedingungen mit

konzentrierter Salzsäure in (Z)-(RS)-Dimethyl-(2-methyl-3-m-tolyl-pent-3-enyl)-amin, Hydrochlorid (9) überführt wurde. Verbindung (9) wurde in einer Ausbeute von 36 % (bezogen auf den eingesetzten Alkohol) mit einem Schmelzpunkt von 172° C erhalten.

#### Beispiel 10

(E)-(RS)-Dimethyl-(2-methyl-3-m-tolyl-pent-3-enyl)amin, Hydrochlorid (10)

Ausgehend von (2RS, 3RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-3-(m-tolyl)-pentan-3-ol, Hydrochlorid, welches nach Beispiel 9 hergestellt wurde, wurde unter den in Beispiel 5 angegebenen Bedingungen das Hydrochlorid (10) in einer Ausbeute von 36 % mit einem Schmelzpunkt von 153° C erhalten.

#### Beispiel 11

(Z)-(RS)-[3-(3-Difluormethyl-phenyl)-2-methyl-pent-3-enyl]-dimethylamin, Hydrochlorid (11)

#### 1. Stufe:

(2RS,3RS)-3-(3-Difluormethyl-phenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid (12)

7,0 g (34 mmol) 1-Bromo-3-difluormethyl-benzol, hergestellt aus 3-Brombenzaldehyd und Diethylaminoschwefeltrifluorid gemäß Org. React. 35, 513 (1988), wurden in 110 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und auf -75° C gekühlt. Nach Zugabe von 34 mmol 1,6-molarer n-Butyllithiumlösung in Hexan wurde eine Stunde bei -75° C gerührt. Anschließend wurden 4,8 g (34 mmol) (2RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-pentan-3-on, gelöst in 15 ml trockenem Tetrahydrofuran, zugeropft. Innerhalb von 2,5 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt.

Zur Aufarbeitung wurden unter Eisbadkühlung 65 ml 5 %-ige Salzsäure zugetropft, so daß die Innentemperatur 15° C nicht überstieg. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit 40 ml 5 %-iger Salzsäure extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen wurden zweimal mit 50 ml Ether gewaschen. Zur Freisetzung der Base wurde mit konzentrierter Natronlauge versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Auf diese Weise wurden 7,8 g Rohprodukt erhalten, das auf eine Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurde. Die Elution mit Essigsäureethylester/Methanol = 1 : 1 ergab 4,89 g Base, aus der mit Trimethylchlorsilan/Wasser in 2-Butanon 4,6 g (44 % der Theorie) Hydrochlorid (12) mit einem Schmelzpunkt von 194 - 195° C erhalten wurde.

#### 2. Stufe:

(Z)-(RS)-[3-(3-Difluormethyl-phenyl)-2-methyl-pent-3-enyl]-dimethylamin, Hydrochlorid (11)

10 g (32 mmol) (2RS, 3RS)-3-(3-Difluormethyl-phenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid (12) aus Stufe 1 wurden in 150 ml konzentrierter Ameisensäure gelöst und zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die Ameisensäure im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der Rückstand in Eiswasser aufgenommen und mit Natronlauge/Ether versetzt. Nach Trocknung der organischen Phase und destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurden 9,1 g (97 % der Theorie) Rohbase erhalten, die auf eine Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Diisopropylether/Methanol = 7 : 1 ergab 3,0 g Base, aus der mit Trimethylchlorsilan/Wasser in 2-Butanon 2,3 g (24 % der Theorie) Hydrochlorid (11) mit einem Schmelzpunkt von 160 - 161° C erhalten wurden.

#### Beispiel 12

(Z)-(RS)-6-[1-(2-Dimethylamino-1-methyl-ethyl)-propenyl]-naphth-2-ol, Hydrochlorid (13)

Aus (1RS, 2RS)-6-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-naphth-2-ol, Hydrochlorid, hergestellt gemäß Chirality 5, 389 (1994), wurde unter den in Beispiel 1 (2. Stufe) angegebenen Bedingungen das Hydrochlorid (13) in 39 %-iger Ausbeute mit einem Schmelzpunkt von 207 - 208° C erhalten.

#### Beispiel 13

(E)-(RS)-[3-(3-Methoxy-phenyl)-2-methyl-hex-3-enyl]-dimethylamin, Hydrochlorid (14)

(Z)-(RS)-[3-(3-Methoxy-phenyl)-2-methyl-hex-3-enyl]-dimethylamin, Hydrochlorid (15)

Ausgehend von (2RS)-3-Dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propan-1-on und 1-Brompropan wurde unter den in Beispiel 1 (1. Stufe) angegebenen Bedingungen unter Verwendung von Ether als Lösungsmittel das (2RS, 3SR)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-hexan-3-ol, Hydrochlorid (16) in einer Ausbeute von 81 % mit einem Schmelzpunkt von 131 - 132° C erhalten. 30 g (0,1 mol) der Verbindung (16) wurden gemäß Beispiel 5 mit 450 ml konzentrierter Ameisensäure umgesetzt. Die auf diese Weise erhaltene Rohbase (28 g), bestehend aus einem (Z)/(E)-Isomerengemisch wurde auf eine Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben. Die Elution mit Diisopropylether/Methanol = 7 : 1 ergab 7 g Base der (E)-Verbindung (14) und 17 g Base der (Z)-Verbindung (15). Die Basen wurden mit Trimethylchlorsilan/Wasser in 2-Butanon in die Hydrochloride überführt.

(14) Ausbeute: 5,9 g (21 % der Theorie)  
Schmelzpunkt: 154° C

(15) Ausbeute: 15,8 g (56 % der Theorie)  
Schmelzpunkt: 110 - 112° C

#### Beispiel 14

(E)-(RS)-3-[1-(2-Dimethylamino-1-methyl-ethyl)-but-1-enyl]-phenol, Hydrochlorid (17)

Aus (14), hergestellt nach Beispiel 13, wurde mit Dichlormethan/Natronlauge die Base freigesetzt und nach dem Trocknen der Lösung Dichlormethan destillativ entfernt. Aus der so erhaltenen Base wurde unter den in Beispiel 2 angegebenen Bedingungen das Hydrochlorid (17) in einer Ausbeute von 86 % der Theorie und einem Schmelzpunkt von 214° C erhalten.

#### Beispiel 15

(Z)-(RS)-3-[1-(2-Dimethylamino-1-methyl-ethyl)-but-1-enyl]-phenol, Hydrochlorid (18)

Aus (15), hergestellt nach Beispiel 13, wurde mit Dichlormethan/Natronlauge die Base freigesetzt und nach dem Trocknen der Lösung Dichlormethan destillativ entfernt. Aus der so erhaltenen Base wurde unter den in Beispiel 2 angegebenen Bedingungen das Hydrochlorid (18) in einer Ausbeute von 86 % der Theorie und einem Schmelzpunkt von 120 - 121° C erhalten.

#### Beispiel 16

(RS)-[3-(3-Methoxy-phenyl)-2-propyl-but-3-enyl]-dimethylamin, Hydrochlorid (19)

Ausgehend von (RS)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-pentan-1-on und Methyliodid wurde unter den in Beispiel 1 (1. Stufe) angegebenen Bedingungen unter Verwendung von Ether als Lösungsmittel (2RS, 3SR)-3-Dimethylaminomethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-hexan-2-ol, Hydrochlorid (20) in einer Ausbeute von 76 % mit einem Schmelzpunkt von 137 - 138° C erhalten. 30 g (0,1 mol) der Verbindung (20) wurden gemäß Beispiel 5 mit 300 ml konzentrierter Ameisensäure umgesetzt. Die erhaltene Rohbase wurde auf eine Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben. Die Elution mit Diisopropylether/Methanol = 7 : 1 ergab 24 g Base, aus der mit Trimethylchlorsilan/Wasser in 2-Butanon 23,1 g (74 % der Theorie) Hydrochlorid (19) mit einem Schmelzpunkt von 120 - 121° C erhalten wurden.

#### Beispiel 17

(RS)-3-[1-(2-Dimethylamino-1-methyl-ethyl)-vinyl]-phenol, Hydrochlorid (21)

##### 1. Stufe:

(1RS, 2S)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)-phenol, Hydrochlorid (22)

Ausgehend von (RS)-3-Dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propan-1-on und Methyliodid wurde unter den in Beispiel 1 (1. Stufe) angegebenen Bedingungen unter Verwendung von Ether als Lösungsmittel (2RS, 3SR)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol, Hydrochlorid (23) in einer Ausbeute von 46 % mit einem Schmelzpunkt von 178 - 179° C erhalten. Aus (23) wurde mit Dichlormethan/Natronlauge die Base freigesetzt. Nach dem Trocknen der Lösung wurde Dichlormethan im Vakuum abdestilliert. 23,7 g (0,1 mol) der Base wurden gemäß Beispiel 2 mit Diisobutylaluminiumhydrid umgesetzt. Auf diese Weise konnten 18,5 g (71 % der Theorie) Hydrochlorid (22) mit einem Schmelzpunkt von 183 - 184° C erhalten werden.

##### 2. Stufe:

(RS)-3-[1-(2-Dimethylamino-1-methyl-ethyl)-vinyl]-phenol, Hydrochlorid (21)

10 g (37 mmol) Hydrochlorid (22) aus Stufe 1 wurden in 150 ml konzentrierter Ameisensäure gelöst und zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die Ameisensäure im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der Rückstand in Eiswasser aufgenommen und mit Natronlauge/Ether versetzt. Nach Trocknung der organischen Phase und destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurden 9,1 g Rohbase erhalten, aus der mit konzentrierter Salzsäure in Aceton 7,5 g (83 % der Theorie) Hydrochlorid (21) mit einem Schmelzpunkt von 228 - 230° C erhalten wurden.

#### Beispiel 18

(RS)-3-[1-(2-Dimethylamino-1-methyl-ethyl)-2-methyl-propenyl]-phenol, Hydrochlorid (24)

##### 1. Stufe:

(RS)-[3-(3-Methoxy-phenyl)-2,4-dimethyl-pent-3-enyl]-dimethylamin (25)

Ausgehend von (RS)-1-Dimethylamino-2,4-dimethyl-pentan-3-on und 1-Brom-3-methoxy-benzol wurde unter den in Beispiel 1 (1. Stufe) angegebenen Bedingungen (2RS, 3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2,4-dimethyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid (26) in einer Ausbeute von 44 % mit einem Schmelzpunkt von

180 - 181° C erhalten. 30 g (0,1 mol) der Verbindung (26) wurden gemäß Beispiel 5 mit 450 ml konzentrierter Ameisensäure umgesetzt. Die erhaltene Rohbase wurde auf eine Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben. Die Elution mit Diisopropylether/Methanol = 7 : 1 ergab 19 g Base (77 % der Theorie) als hellgelbes viskoses Öl.

## 2. Stufe:

(RS)-3-[1-(2-Dimethylamino-1-methyl-ethyl)-2-methyl-propenyl]-phenol, Hydrochlorid (24)

Aus der nach Stufe 1 erhaltenen Base wurde unter den in Beispiel 2 angegebenen Bedingungen das Hydrochlorid (24) in einer Ausbeute von 84 % der Theorie und einem Schmelzpunkt von 176 - 177° C erhalten.

## Beispiel 19

(RS)-Dimethyl-[2-(4-trifluormethyl-phenyl)-cyclopent-2-enylimethyl]-amin, Hydrochlorid (27)

(RS)-2-Dimethylaminomethyl-cyclopentanon und 1-Brom-4-trifluormethyl-benzol wurden unter den in Beispiel 1 (1. Stufe) angegebenen Bedingungen umgesetzt. 30 g des erhaltenen Rohproduktes wurden auf eine Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben. Die Elution mit Essigsäureethylester/Methanol = 5 : 1 ergab 11,6 g Base, die mit Trimethylchlorsilan/Wasser in 2-Butanon in 12,0 g (21 % der Theorie) (1RS,2RS)-2-Dimethylaminomethyl-1-(4-trifluormethyl-phenyl)-cyclopentanol, Hydrochlorid (28) mit einem Schmelzpunkt von 213 - 214° C überführt wurden. 32,4 g (0,1 mol) des Hydrochlorids (28) wurden gemäß Beispiel 5 mit 450 ml konzentrierter Ameisensäure umgesetzt. Die erhaltene Rohbase wurde auf eine Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben. Die Elution mit Diisopropylether/Methanol = 7 : 1 ergab 9,6 g Base, die mit Trimethylchlorsilan/Wasser in 2-Butanon in 8,9 g (29 % der Theorie) Hydrochlorid (27) mit einem Schmelzpunkt von 219 - 220° C überführt wurden.

## Beispiel 20

Enantiomere von (27):

(+)-(S)-Dimethyl-[2-(4-trifluormethyl-phenyl)-cyclopent-2-enylimethyl]-amin, Hydrochlorid (+27)  
und  
(-)-(R)-Dimethyl-[2-(4-trifluormethyl-phenyl)-cyclopent-2-enylimethyl]-amin, Hydrochlorid (-27)

Aus (27) wurde mit Dichlormethan/Natronlauge die Base freigesetzt. Nach dem Trocknen der Lösung wurde Dichlormethan im Vakuum abdestilliert. Das Racemat wurde dann auf einer chiralen HPLC-Säule getrennt. Aus den erhaltenen Enantiomeren wurden durch Umsetzung mit konzentrierter Salzsäure in Aceton die Hydrochloride mit einem Schmelzpunkt von 271 - 272° C isoliert.

ton die Hydrochloride mit einem Schmelzpunkt von 244 - 246° C hergestellt.

(+27): Ausbeute: 42 % der Theorie  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>RT</sup> = +33,8° (c = 1,00; Methanol)

(-27): Ausbeute: 44 % der Theorie  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>RT</sup> = -34,3° (c = 1,06; Methanol)

## Beispiel 21

(RS)-2-(6-Dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenol, Hydrochlorid (29)

Ausgehend von (RS)-2-Dimethylaminomethyl-cyclohexanon und 1-Brom-2-methoxy-benzol wurde unter den in Beispiel 1 (1. Stufe) angegebenen Bedingungen unter Verwendung von Ether als Lösungsmittel (1RS,2RS)-2-Dimethylaminomethyl-1-(2-methoxy-phenyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid (30) in einer Ausbeute von 47 % erhalten. Aus (30) wurde mit Dichlormethan/Natronlauge die Base freigesetzt. Nach dem Trocknen der Lösung wurde Dichlormethan im Vakuum abdestilliert. 30,0 g (0,1 mol) der Base wurden gemäß Beispiel 2 mit Diisobutylaluminiumhydrid umgesetzt. Es wurden 22,7 g (78 % der Theorie) (1RS,2RS)-2-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid (31) mit einem Schmelzpunkt von 168 - 170° C erhalten. 28,6 g (0,1 mol) der Verbindung (31) wurden gemäß Beispiel 5 mit 450 ml konzentrierter Ameisensäure umgesetzt. Die erhaltene Rohbase wurde auf eine Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben und mit Diisopropylether/Methanol = 7 : 1 eluiert. Es wurden 21 g Base gewonnen, aus der mit konzentrierter Salzsäure in Aceton 18,6 g (69 % der Theorie) Hydrochlorid (29) mit einem Schmelzpunkt von 168° C erhalten wurde.

## Beispiel 22

Enantiomere von (29):

(-)-(R)-2-(6-Dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenol, Hydrochlorid (-29)  
und  
(+)-(S)-2-(6-Dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenol, Hydrochlorid (+29)

Aus (29) wurde mit Dichlormethan/wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung die Base freigesetzt. Nach dem Trocknen der Lösung wurde Dichlormethan im Vakuum abdestilliert. Das Racemat wurde dann auf einer chiralen HPLC-Säule getrennt. Aus den erhaltenen Enantiomeren wurden durch Umsetzung mit konzentrierter Salzsäure in Aceton die Hydrochloride mit einem Schmelzpunkt von 271 - 272° C isoliert.

(+29): Ausbeute: 43 % der Theorie  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>RT</sup> = +24,1° (c = 0,96; Methanol)

(-29): Ausbeute: 44 % der Theorie  
 $[\alpha]_D^{RT} = -23,5^\circ$  (c = 0,94; Methanol)

### Beispiel 23

(RS)-Dimethyl-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohex-2-enylmethyl]-amin, Hydrochlorid (32)

(RS)-2-Dimethylaminomethyl-cyclohexanon und 1-Brom-4-trifluormethyl-benzol wurden unter den in Beispiel 1 (1. Stufe) angegebenen Bedingungen umgesetzt. 30 g des Rohproduktes wurden auf eine Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben. Die Elution mit Essigsäureethylester/Methanol = 5 : 1 ergab 18,9 g Base, die mit Trimethylchlorsilan/Wasser in 2-Butanon in 16,4 g (37 % der Theorie) (1RS,2RS)-2-Dimethylaminomethyl-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexanol, Hydrochlorid (33) mit einem Schmelzpunkt von 234° C überführt wurden. 33,7 g (0,1 mol) des Hydrochlorids (33) wurden gemäß Beispiel 5 mit 450 ml konzentrierter Ameisensäure umgesetzt. Die erhaltene Rohbase wurde auf eine Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben und mit Diisopropylether/Methanol = 7 : 1 eluiert. Es wurden 12,3 g Base erhalten, die mit Trimethylchlorsilan/Wasser in 2-Butanon in 10,4 g (32,5 % der Theorie) Hydrochlorid (32) mit einem Schmelzpunkt von 205 - 206 °C überführt wurden.

### Beispiel 24

(RS)-Dimethyl-[2-(2-methyl-benzo[b]thiophen-4-yl)-cyclohex-2-enylmethyl]-amin, Hydrochlorid (34)

(RS)-2-Dimethylaminomethyl-cyclohexanon und 4-Brom-2-methyl-benzo[b]thiophen wurden unter den in Beispiel 1 (1. Stufe) angegebenen Bedingungen unter Verwendung von Ether als Lösungsmittel und 1,2-Dibrommethan als Mittführreagens umgesetzt. 25 g des Rohproduktes wurden auf eine Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben. Die Elution mit Essigsäureethylester/Methanol = 1 : 1 ergab 12,6 g Base, die mit Trimethylchlorsilan/Wasser in 2-Butanon in 10,4 g (29 % der Theorie) (1RS,2RS)-2-Dimethylaminomethyl-1-(2-methyl-benzo[b]thiophen-4-yl)-cyclohexanol, Hydrochlorid (35) mit einem Schmelzpunkt von 204° C überführt wurden. 34,0 g (0,1 mol) des Hydrochlorids (35) wurden gemäß Beispiel 5 mit 450 ml konzentrierter Ameisensäure umgesetzt. Die auf diese Weise erhaltene Rohbase (28,4 g) wurde auf eine Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben. Die Elution mit Ether ergab 17,5 g Base, die mit Trimethylchlorsilan/Wasser in 2-Butanon in 15,2 g (54,8 % der Theorie) Hydrochlorid (34) mit einem Schmelzpunkt von 179 - 182° C überführt wurden.

### Beispiel 25

(-)-(3S,6R)-3-(6-Dimethylaminomethyl-3-methyl-cyclohex-1-enyl)-phenol, Hydrochlorid (-36)  
 und

(+)-(3R,6S)-3-(6-Dimethylaminomethyl-3-methyl-cyclohex-1-enyl)-phenol, Hydrochlorid (+36)

#### 1. Stufe:

(1RS,2RS,5SR)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-cyclohexanol, Hydrochlorid (37)

95 ml (750 mmol) 1-Brom-3-methoxy-benzol wurden in 425 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und auf -75° C gekühlt. Nach Zugabe von 750 mmol 1,6 molarer n-Butyllithiumlösung in Hexan wurde eine Stunde bei -75° C gerührt. Anschließend wurden 82 g (484 mmol) (2RS,5SR)-2-Dimethylaminomethyl-5-methyl-cyclohexanon, hergestellt aus 3-Methylcyclohexanon, Dimethylaminohydrochlorid und Paraformaldehyd in Eisessig, gelöst in 120 ml trockenem Tetrahydrofuran, zugetropft. Innerhalb von 2,5 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt.  
 Zur Aufarbeitung wurden unter Eisbadkühlung 200 ml Wasser zugetropft, so daß die Innentemperatur 15° C nicht überstieg. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 700 ml Aceton gelöst und mit Trimethylchlorsilan/Wasser versetzt. Bei 4 - 5° C kristallisierten 67 g (48 % der Theorie) Hydrochlorid (37) mit einem Schmelzpunkt von 173 - 175° C aus.

#### 2. Stufe:

Enantiomere von (37):

(+)-(1R,2R,5S)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-cyclohexanol, Hydrochlorid (+37)  
 und  
 (-)-(1S,2S,5R)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-cyclohexanol, Hydrochlorid (-37)

Aus (37) wurde mit Dichlormethan/Natronlauge die Base freigesetzt. Nach dem Trocknen der Lösung wurde Dichlormethan im Vakuum abdestilliert. Das Racemat wurde dann auf der chiralen HPLC-Säule getrennt. Aus den erhaltenen Enantiomeren wurden durch Umsetzung mit Trimethylchlorsilan/Wasser in 2-Butanon die Hydrochloride mit einem Schmelzpunkt von 151 - 153° C isoliert.

(+37): Ausbeute: 43 % der Theorie  
 $[\alpha]_D^{RT} = +36,4^\circ$  (c = 1,01; Methanol)

(-37): Ausbeute: 44 % der Theorie  
 $[\alpha]_D^{RT} = -37,7^\circ$  (c = 1,01; Methanol)

**3. Stufe:**

(-)-(1R,4S)-[2-(3-Methoxy-phenyl)-4-methyl-cyclohex-2-nylmethyl]-dimethylamin, Hydrochlorid (-38)  
und  
(+)-(1S,4R)-[2-(3-Methoxy-phenyl)-4-methyl-cyclohex-2-enylmethyl]-dimethylamin, Hydrochlorid (+38)

Die Methoxyverbindungen (-37) und (+37) aus der 2. Stufe wurden unter den in Beispiel 5 angegebenen Bedingungen in die Hydrochloride (+38) und (-38) in einer Ausbeute von 87 % der Theorie und mit einem Schmelzpunkt von 122 - 123° C überführt.

**4. Stufe:**

(-)-(3S,6R)-3-(6-Dimethylaminomethyl-3-methyl-cyclohex-1-enyl)-phenol, Hydrochlorid (-36)  
und  
(+)-(3R,6S)-3-(6-Dimethylaminomethyl-3-methyl-cyclohex-1-enyl)-phenol, Hydrochlorid (+36)

Aus den nach Stufe 3 erhaltenen Basen wurden unter den in Beispiel 2 angegebenen Bedingungen durch Umsetzung mit Diisobutylaluminiumhydrid und anschließender Hydrochloridfällung mit Trimethylchlorosilan/Wasser in 2-Butanon die Hydrochloride (-36) und (+36) in einer Ausbeute von 79 % der Theorie und einem Schmelzpunkt von 131 - 133° C erhalten.

(-36):  $[\alpha]_D^{RT} = -75,5^\circ$  ( $c = 0,96$ ; Methanol)

(+36):  $[\alpha]_D^{RT} = +77,7^\circ$  ( $c = 1,08$ ; Methanol)

**Beispiel 26**

(-)-(R)-3-(6-Dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenol, Hydrochlorid (-39)

28,8 g (0,1 mol) (+)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylamino-methyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid wurden in 450 ml konzentrierter Ameisensäure gelöst und zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die Ameisensäure im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und aus dem Rückstand mit Dichlormethan/wäßriger Natriumcarbonatlösung die Base freigesetzt, aus der mit konzentrierter Salzsäure in Aceton 21,8 g (81,4 % der Theorie) Hydrochlorid (-39) mit einem Schmelzpunkt von 216 - 217° C erhalten wurden.

(-39):  $[\alpha]_D^{RT} = -96,6^\circ$  ( $c = 1,04$ ; Methanol)

**Beispiel 27**

(+)-(S)-3-(6-Dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenol, Hydrochlorid (+39)

Unter den in Beispiel 26 angegebenen Bedingungen wurden aus 28,8 g (0,1 mol) (-)-(1S,2S)-3-(2-Dime-

thyaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenol, Hydrochlorid 21,8 g (81,4 % der Theorie) Hydrochlorid (+39) mit einem Schmelzpunkt von 216 - 217° C erhalten.

5      (+39):  $[\alpha]_D^{RT} = +89,0^\circ$  ( $c = 0,99$ ; Methanol)

**Pharmakologische Untersuchungen****10 Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus**

Die analgetische Wirksamkeit wurde im Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus, modifiziert nach I.C. Hendershot, J. Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Ther.

15      125, 237 - 240 (1959) untersucht. Dazu wurden männliche NMRI-Mäuse mit einem Gewicht von 25 - 30 g eingesetzt. Gruppen von 10 Tieren pro Substanzdosis wurden 10 Minuten nach intravenöser Gabe einer erfundungsgemäßen Verbindung 0,3 ml/Maus einer 0,02 %igen wäßrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzoquinon, Fa. Sigma, Deisenhofen; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 % Ethanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45° C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mittels eines Drucktastenzählers wurde die Anzahl der Schmerz-induzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhingreaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5 - 20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt.

20      30      Aus der dosisabhängigen Abnahme der Writhingreaktionen im Vergleich zu parallel untersuchten Tiergruppen, denen keine erfundungsgemäße Verbindungen appliziert wurde, wurden mittels Regressionsanalyse (Auswerteprogramm Martens EDV Service, Eckental) die ED<sub>50</sub>-Werte der Writhingreaktion berechnet.

Alle untersuchten erfundungsgemäßen Verbindungen zeigten eine ausgeprägte analgetische Wirkung, die im Vergleich zu Tramadol verstärkt war.

25      35      Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

40      45      Alle untersuchten erfundungsgemäßen Verbindungen zeigten eine ausgeprägte analgetische Wirkung, die im Vergleich zu Tramadol verstärkt war.

40      45      Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

50

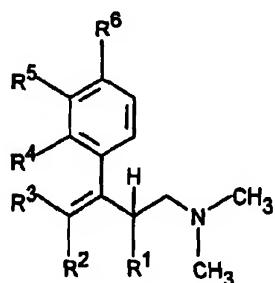
55

Tabelle

Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus	
erfindungsgemäße Verbindung hergestellt nach Beispiel	ED <sub>50</sub> (mg/kg)
2	1,37
3 (+)-Enantiomer	2,25
3 (-)-Enantiomer	0,98
4	1,64
12	0,97
13	2,96
15	1,33
18	2,07
20 (+)-Enantiomer	1,40
22 (-)-Enantiomer	2,12
24	1,35
25 (-)-Enantiomer	0,90
26 (-)-Enantiomer	1,04
27 (+)-Enantiomer	1,60
zum Vergleich: Tramadol	3,68

## Patentansprüche

1. Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindungen der Formel I



in der R<sup>1</sup> C<sub>1-5</sub>-Alkyl ist und R<sup>2</sup> H oder C<sub>1-5</sub>-Alkyl bedeutet oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CHR<sup>7</sup> oder -CH<sub>2</sub>-CHR<sup>7</sup>-CH<sub>2</sub> darstellen,

R<sup>3</sup> H oder C<sub>1-5</sub>-Alkyl bedeutet,  
R<sup>4</sup> H, OH, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-Benzyl,

CF<sub>3</sub>, O-CF<sub>3</sub>, Cl, F oder OR<sup>8</sup> bedeutet,  
R<sup>5</sup> H, OH, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-Benzyl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, O-CF<sub>3</sub>, Cl, F oder OR<sup>8</sup> darstellt und  
R<sup>6</sup> H, OH, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-Benzyl, CF<sub>3</sub>, O-CF<sub>3</sub>, Cl, F oder OR<sup>8</sup> bedeutet, mit der Maßgabe, daß zwei der Reste R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup> H sind, oder  
R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen -CH=C(R<sup>9</sup>)-O- oder -CH=C(R<sup>9</sup>)-S- bedeuten, mit der Maßgabe, daß R<sup>6</sup> H ist, oder  
R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen -CH=CH-C(OR<sup>10</sup>)=CH- bedeuten, mit der Maßgabe, daß R<sup>4</sup> H ist, R<sup>7</sup> C<sub>1-8</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-Benzyl, CF<sub>3</sub>, Cl oder F bedeutet,  
R<sup>8</sup> CO-C<sub>1-5</sub>-Alkyl, PO(O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sup>11</sup>, CO(O-C<sub>1-5</sub>-Alkyl), CO-CHR<sup>12</sup>-NHR<sup>13</sup>, CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub> oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe bedeutet, R<sup>9</sup> H oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl bedeutet, R<sup>10</sup> H oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl bedeutet, R<sup>11</sup> OC(O)-C<sub>1-3</sub>-Alkyl in ortho-Stellung oder CH<sub>2</sub>-N-(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub> in meta- oder para-Stellung, wobei R<sup>15</sup> C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder beide Reste R<sup>15</sup> zusammen mit N den 4-Morpheolino-Rest bilden, bedeutet,  
R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-8</sub>- bedeuten,  
R<sup>14</sup> H, OH, C<sub>1-7</sub>-Alkyl, O-C<sub>1-7</sub>-Alkyl, Phenyl, O-Aryl, CF<sub>3</sub>, Cl oder F bedeutet, mit der Maßgabe, daß die beiden Reste R<sup>14</sup> gleich oder verschieden sind,  
in Form ihrer Basen und/oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren, als Enantiomere oder Racemate mit der Maßgabe, daß das Racemat der Verbindung der Formel I, in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-8</sub>- sind, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>6</sup> H bedeuten und R<sup>5</sup> OCH<sub>3</sub> ist, ausgenommen ist.

2. Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

R<sup>1</sup> C<sub>1-3</sub>-Alkyl ist und R<sup>2</sup> H oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl bedeutet, oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>- oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CHR<sup>7</sup> bedeuten,  
R<sup>3</sup> H oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl bedeutet,  
R<sup>4</sup> H, OH, CF<sub>3</sub>, Cl, F oder OR<sup>8</sup> bedeutet,  
R<sup>5</sup> H, OH, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-Benzyl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl, F oder OR<sup>8</sup> darstellt und  
R<sup>6</sup> H, OH, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-Benzyl, CF<sub>3</sub>, Cl, F oder OR<sup>8</sup> bedeutet,  
mit der Maßgabe, daß zwei der Reste R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup> H sind, oder  
R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen -CH=C(R<sup>9</sup>)-O- oder -CH=C(R<sup>9</sup>)-S- bedeuten, mit der Maßgabe, daß R<sup>6</sup> H ist, oder

$R^5$  und  $R^6$  zusammen  $-CH=CH-C(OR^{10})=CH-$  bedeuten, mit der Maßgabe, daß  $R^4$  H ist, und  $R^7$   $C_{1-4}$ -Alkyl,  $CF_3$ , Cl oder F bedeutet.

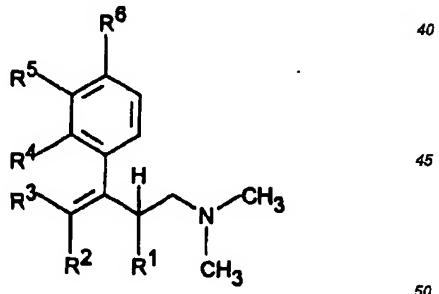
3. Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß

$R^1$   $CH_3$  oder  $C_3H_7$  und  $H^2$  H,  $CH_3$  oder  $CH_2CH_3$  darstellen, oder  $R^1$  und  $R^2$  zusammen  $-(CH_2)_{2-3-}$  oder  $-(CH_2)_2-CHR^7$  bedeuten,  $R^3$  H,  $CH_3$  oder  $CH_2CH_3$  bedeutet,  $R^4$  H oder OH,  $R^5$  H, OH,  $OCH_3$ ,  $CHF_2$  oder  $OR^8$  und  $R^6$  H, OH oder  $CF_3$  bedeuten, mit der Maßgabe, daß zwei der Reste  $R^4$ ,  $R^5$  oder  $R^6$  H sind, oder  $R^4$  und  $R^5$  zusammen  $-CH=C(CH_3)-S-$  darstellen, mit der Maßgabe, daß  $R^6$  H ist, oder  $R^5$  und  $R^6$  zusammen  $-CH=CH-C(OH)=CH-$  bedeuten, mit der Maßgabe, daß  $R^4$  H ist, und  $R^8 CO-C_6H_4-R^{11}$  mit  $R^{11} OC(O)-C_{1-3}$ -Alkyl in ortho-Stellung darstellt.

4. Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindungen gemäß einem oder mehreren Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß

$R^1$   $CH_3$  und  $R^2$  H oder  $CH_3$  bedeuten oder  $R^1$  und  $R^2$  zusammen  $-(CH_2)_{2-3-}$  oder  $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$  darstellen,  $R^3$  H oder  $CH_3$  bedeutet,  $R^4$  H ist,  $R^5$  OH oder  $OR^8$  bedeutet,  $R^6$  H ist, und  $R^8 CO-C_6H_4-R^{11}$  mit  $R^{11} OC(O)-CH_3$  in ortho-Stellung bedeutet.

5. Verfahren zur Herstellung einer Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindung der Formel I



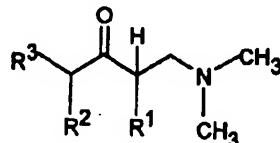
in der  $R^1$   $C_{1-5}$ -Alkyl ist und  $R^2$  H oder  $C_{1-5}$ -Alkyl bedeutet oder  $R^1$  und  $R^2$  zusammen  $-(CH_2)_{2-4-}$ ,  $-(CH_2)_2-CHR^7$  oder  $-CH_2-CHR^7-CH_2-$  darstellen,

$R^3$  H oder  $C_{1-5}$ -Alkyl bedeutet,  $R^4$  H,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $O-C_{1-4}$ -Alkyl,  $O-Benzyl$ ,  $CF_3$ ,  $O-CF_3$ , Cl oder F bedeutet,

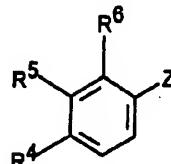
$R^5$  H,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $O-C_{1-4}$ -Alkyl,  $O-Benzyl$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $O-CF_3$ , Cl oder F darstellt und  $R^6$  H,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $O-C_{1-4}$ -Alkyl,  $O-Benzyl$ ,  $CF_3$ ,  $O-CF_3$ , Cl oder F bedeutet,

mit der Maßgabe, daß zwei der Reste  $R^4$ ,  $R^5$  oder  $R^6$  H sind, oder  $R^4$  und  $R^5$  zusammen  $-CH=C(R^9)-O-$  oder  $-CH=C(R^9)-S-$  bedeuten mit der Maßgabe, daß  $R^6$  H ist, oder

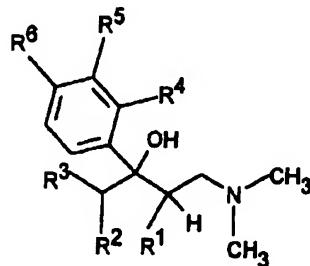
$R^5$  und  $R^6$  zusammen  $-CH=CH-C(OR^{10})=CH-$  bedeuten, mit der Maßgabe, daß  $R^4$  H ist,  $R^7$   $C_{1-8}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $O-C_{1-4}$ -Alkyl,  $O-Benzyl$ ,  $CF_3$ , Cl oder F bedeutet,  $R^9$  H oder  $C_{1-4}$ -Alkyl und  $R^{10}$  H oder  $C_{1-3}$ -Alkyl bedeuten, wobei die Verbindung der Formel I, in der  $R^1$  und  $R^2$  zusammen  $-(CH_2)_3-$  bedeuten,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^6$  H sind und  $R^5 OCH_3$  ist, ausgenommen ist, dadurch gekennzeichnet, daß man ein  $\beta$ -Dimethylaminoketon der Formel II



mit einer metallorganischen Verbindung der Formel III

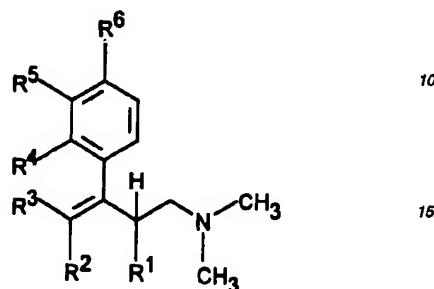


in der  $Z$   $MgCl$ ,  $MgBr$ ,  $MgI$  oder  $Li$  bedeutet, zu einem tertiären Alkohol der Formel IV



umsetzt, welcher anschließend zu einer Verbindung der Formel I dehydratisiert wird.

6. Verfahren zur Herstellung einer Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminoverbindung der Formel I 5



in der R<sup>1</sup> C<sub>1-5</sub>-Alkyl ist und R<sup>2</sup> H oder C<sub>1-5</sub>-Alkyl bedeutet oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CHR<sup>7</sup> oder -CH<sub>2</sub>-CHR<sup>7</sup>-CH<sub>2</sub>- bedeuten,

R<sup>3</sup> H oder C<sub>1-5</sub>-Alkyl bedeutet, 25  
einer der Reste R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup> OH bedeutet und die anderen beiden Reste H sind,  
R<sup>7</sup> C<sub>1-8</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, O-Benzyl, CF<sub>3</sub>, Cl oder F bedeutet,  
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Ver- 30  
bindung der Formel I, in der einer der Reste R<sup>4</sup>,  
R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup> O-CH<sub>3</sub> bedeutet und die anderen  
beiden Reste H sind, mit Diisobutylaluminium-  
hydrid umsetzt oder eine Verbindung der For- 35  
mel I, in der einer der Reste R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup> O-Benzyl bedeutet und die anderen beiden Reste  
H sind, reduktiv debenzyliert.

7. Verwendung einer Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminoverbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 40  
als Wirkstoff in einem Arzneimittel.

8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekenn- 45  
zeichnet, daß das Arzneimittel ein Schmerzmittel  
ist.

50

55

14



Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 97 10 2923

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kenntzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Bereit Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.)
X	ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RESEARCH, Bd. 28, Nr. 1A, 1.Januar 1978, Seiten 107-113, XP000608150 FLICK K ET AL: "UNTERSUCHUNGEN ZUR CHEMISCHEN STRUKTUR UND ANALGETISCHEN WIRKUNG VON PHENYLSUBSTITUIERTEN AMINOMETHYLCYCLOHEXANOLEN" * Reaktionsschema 5. * * Seite 111, rechte Spalte, Zeile 1 - Zeile 23 * * Seite 112, linke Spalte, letzter Absatz - rechte Spalte, Zeile 6 * ---	1-3,7,8	C07C217/62 C07C215/54 C07C219/28 C07C211/28 C07C211/29 C07C215/64 C07D333/58 A61K31/135 A61K31/235 A61K31/38
X	FRESENIUS' Z. ANAL. CHEM. (1984), 317(1), 42-52, XP000672648 MAURER, H. ET AL: "Screening procedure for the detection of opioids, other potent analgesics and their metabolites in urine using a computerized gas chromatographic-mass spectrometric technique" * Seite 42, rechte Spalte, Zeile 33 - Zeile 34 * * Seite 47, Verbindungen 39 und 40 * ---	1-4	
X	US 3 564 100 A (FRANKUS ERNST ET AL) 16.Februar 1971 * Spalte 2, Zeile 54 - Spalte 3, Zeile 7; Beispiel 7 * ---	1-6	
A	CHEM. PHARM. BULL. (1984), 32(6), 2279-89, XP002031715 KATO, TAKESHI ET AL: "Synthesis and analgesic activity of cyclohexenylmethylamines and related compounds" * Tabelle IV, Verbindung 53 * * Seite 2286, Zeile 15 - Zeile 28 * ---	1-8	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Rechercheramt	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
DEN HAAG	28.Mai 1997	Seufert, G	
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</b> X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst aus oder nach dem Anmelde datum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			



Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 97 10 2923